



関西学院大学リポジトリ

Kwansei Gakuin University Repository

BPAによるNrf2/SKN-1活性化及び寿命に与える影響の検討

著者	杉谷 篤志
発行年	2019
URL	http://hdl.handle.net/10236/00028909

BPA による Nrf2/SKN-1 活性化及び寿命に与える影響の検討

関西学院大学大学院理工学研究科
生命医化学専攻 今岡研究室 杉谷篤志

NF-E2 related factor 2(Nrf2)は抗酸化因子や薬物代謝酵素の転写誘導をすることで酸化ストレス耐性やデトックス作用を促進する。近年、Nrf2 は老化に影響を与えている可能性が考えられており、Nrf2 の発現制御の理解が非常に重要であることが知られている。Nrf2 は主に Keap1 により制御されており、Keap1 のシステインのチオール基が酸化修飾を受けることでその活性が増加する。また、環境化学物質である Bisphenol A(BPA)が Nrf2 発現量を増加させることを明らかにしている。これは、BPA による Ca^{2+} 濃度の上昇が NOS の活性化を介して NO 量を増加させ、Keap1 のニトロシル化を促進したためと考えられる。しかし、BPA による Ca^{2+} 濃度の上昇に関わる因子は明らかではないため、このメカニズムについて検討することで、Nrf2 の新規活性化メカニズムを明らかにすることを本研究の目的とした。これまでの研究により、BPA が IP_3R の活性化を介して Nrf2 発現量を増加させることを明らかにしている。そこで、この BPA による IP_3R の活性化のメカニズムについて検討した。BPA が IP_3R を活性化させるメカニズムとして、2つの可能性がある。1つ目は BPA が直接 IP_3R に作用することで活性化させる可能性であり、2つ目は IP_3R の活性化に重要であるリガンドの IP_3 の産生を担っている PLC を介して BPA が IP_3R を活性化させる可能性である。これらについて検討を行ったところ、BPA は PLC の活性化を介さず、 IP_3R の IP_3 の結合部位に結合することで、 IP_3R の活性化を誘導し、Nrf2 発現量を増加させていることが明らかとなった。

また、本研究では BPA と同様に Nrf2 発現量を増加させることが明らかとなっている chlorogenic acid (CGA) による Nrf2 発現量の増加のメカニズムについても検討を行った。WDR23 は Nrf2 の制御因子であることが明かとなっている。また、先行研究によって WDR23 は CUL4-DDB-1 と複合体を形成することで働くことが知られており、CGA はその内の DDB-1 発現量を減少させることで WDR23 の E3 ユビキチンリガーゼ活性を低下させ、Nrf2 発現量を増加させることを明らかにした。

Nrf2 は近年、老化に影響を与える可能性が考えられている。そこで、老化の研究においてしばしば用いられるモデル生物である線虫(*C.elegans*)を用いて、BPA, CGA が老化に与える影響や、線虫における Nrf2 のホモログである SKN-1 に与える影響について検討を行った。その結果、BPA や CGA は SKN-1 発現量を増加させることを明らかにした。しかしその一方で、CGA は寿命を延長させたが BPA は寿命を短縮させた。そこで、この違いについて、BPA や CGA による寿命の変化に関与する因子について探索を行うことで検討した。その結果、BPA は SKN-1 依存的に寿命を短縮させ、CGA は DAF-16 及び SKN-1 依存的に寿命を延長させることが示唆された。また、BPA 及び CGA による SKN-1 の活性化に関わる因子についても探索を行った。その結果、CGA による SKN-1 の活性化には線虫 WDR23 が、BPA による SKN-1 の活性化には線虫 AKT が関与することが示唆された。